

## 特发性肺纤维化合并肺癌的临床诊治分析

许菡苾, 胡红, 牛晓婷, 白雪, 韩国敬  
解放军总医院 呼吸科, 北京 100853

**摘要:** **目的** 分析特发性肺纤维化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 合并单纯肺癌 (carcinoma, Ca) 的临床表现、诊断、治疗及预后, 以了解 IPF 与肺癌之间的发病关系。**方法** 回顾性分析 2003 年 1 月 - 2013 年 12 月本院住院诊断明确的 21 例特发性肺纤维化合并肺癌 (IPF-Ca)、21 例 IPF 及 21 例单纯肺癌患者的临床资料, 对上述 3 组患者的临床表现、肺功能及生存时间进行了比较, 并对 IPF 发生肺癌的高危因素进行分析。**结果** 与 IPF 组及单纯肺癌组相比, IPF-Ca 组患者的生存期最短, 中位生存时间 IPF 组为 33 个月, 单纯肺癌组为 17 个月, IPF-Ca 组为 12 个月 ( $P < 0.05$ )。发病初期 IPF-Ca 组 (52.4%) 发生呼吸衰竭比例明显高于 IPF 组 (14.3%) ( $P < 0.05$ )。IPF-Ca 组一氧化碳弥散量 (carbon monoxide diffusion capacity, DLCO) 占预计值百分比 ( $54.9\% \pm 22.0\%$ ) 明显低于 IPF 组 ( $39\% \pm 19.1\%$ ) ( $P < 0.05$ )。IPF 患者发生肺癌的危险因素是高龄 ( $OR=4.06$ ,  $95\% CI: 1.15 \sim 14.41$ ,  $P=0.030 0$ ) 和吸烟 ( $OR=3.86$ ,  $95\% CI: 1.00 \sim 14.89$ ,  $P=0.049 5$ ); IPF-Ca 组患者的胸部 CT 示 52.4% 肺癌灶位于肺纤维灶内, 47.6% 位于肺纤维灶外, IPF 合并肺癌的病理类型以鳞癌 (47.6%) 多见, 其次为腺癌 (38.1%)、小细胞癌 (9.5%)、大细胞癌 (4.8%)。**结论** IPF-Ca 患者确诊后中位生存时间明显短于 IPF 及单纯肺癌患者。IPF 患者发生肺癌的危险因素是高龄、吸烟, 病理类型以鳞癌和腺癌多见。

**关键词:** 特发性肺纤维化; 肺癌; 诊断; 治疗

**中图分类号:** R 734.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 2095-5227(2015)02-0105-04 **DOI:** 10.3969/j.issn.2095-5227.2015.02.002  
**网络出版时间:** 2014-11-06 16:29 **网络出版地址:** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3275.R.20141106.1629.005.html>

### Lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis

XU Hanyi, HU Hong, NIU Xiaoting, BAI Xue, HAN Guojing

Department of Respiration, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: HU Hong. Email: [huhong\\_dr@aliyun.com](mailto:huhong_dr@aliyun.com)

**Abstract: Objective** To analyze the clinical manifestation, diagnosis, treatment and prognosis of patients with combined idiopathic pulmonary fibrosis and lung cancer. **Methods** Clinical data about 21 patients with defined idiopathic pulmonary fibrosis and lung cancer (IPF-Ca), 21 patients with defined idiopathic pulmonary fibrosis and 21 patients with defined lung cancer admitted to Chinese PLA General Hospital from January 2003 to December 2013, were retrospectively analyzed. **Results** The mean survival time of patients with IPF-Ca was shorter than patients with IPF or lung cancer (12 months, 33 months, 17 months,  $P < 0.05$ ). At the onset of the disease, patients with IPF-Ca (52.4%) had higher incidence of respiratory failure than patients with IPF (14.3%) ( $P < 0.05$ ). Patients with IPF-Ca had higher carbon monoxide diffusion capacity (DLco) ( $54.9\% \pm 22.0\%$ ) than patients with IPF-Ca ( $39.0\% \pm 19.1\%$ ) ( $P < 0.05$ ). Oldness ( $OR=4.06$ ,  $95\% CI: 1.15 - 14.41$ ,  $P=0.030 0$ ) and smoking ( $OR=3.86$ ,  $95\% CI: 1.00 - 14.89$ ,  $P=0.049 5$ ) were the primary risk factors of patients with IPF-Ca. On chest CT, 52.4% of lung cancers were inside the fibrotic area while 47.6% were outside the fibrotic area. The major pathological types were squamous carcinoma (47.6%), adenocarcinoma (38.1%), small cell lung cancer (9.5%) and large cell lung cancer (4.8%). **Conclusion** The mean survival time of patients with IPF-Ca is shorter than patients with IPF or lung cancer. The risk factors are oldness and smoking, and the major pathological types are squamous carcinoma and adenocarcinoma.

**Keywords:** idiopathic pulmonary fibrosis; lung cancer; diagnosis; therapy

特发性肺纤维化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 是病因未明的慢性进展性纤维化型间质性肺炎的一种特殊类型, 好发于老年人, 临床表现为隐匿的、慢性进行性劳力性呼吸困难、咳嗽、双肺底爆裂音和杵状指等, 肺功能检查示限制性通气功

能障碍, 动脉血气分析多有低氧血症, 胸部高分辨 CT (high resolution CT, HRCT) 见双肺外周及基底部的网格影或特征性蜂窝影等<sup>[1-2]</sup>。IPF 病因未明, 可能与吸烟、环境暴露、病原微生物感染、遗传等潜在危险因素有关。IPF 病变局限于肺部, 组织病理学和 (或) 影像学表现具有普通型间质性肺炎 (usual interstitial pneumonitis, UIP) 的特征, 即瘢痕形成和蜂窝样改变的纤维化区域与病变轻微或正常的肺实质区域交替出现<sup>[1-2]</sup>。目前认为, IPF 是肺癌的危险因素, 文献报道 IPF 患者中肺癌发生率为

收稿日期: 2014-07-15

基金项目: 中华医学会临床医学科专项基金 (08020350113)

作者简介: 许菡苾, 女, 在读硕士。研究方向: 哮喘与慢性阻塞性肺疾病。Email: [yixu360@126.com](mailto:yixu360@126.com)

通信作者: 胡红, 女, 主任医师, 教授, 博士生导师。Email: [huhong\\_dr@aliyun.com](mailto:huhong_dr@aliyun.com)

4.8% ~ 8.0%，IPF 患者的肺癌发生率较普通患者增加 14 倍<sup>[3]</sup>。当 IPF 合并肺癌 (IPF-Ca) 时常缺乏有效治疗手段，预后差，死亡率高。本研究拟通过对本院确诊且资料完整的 IPF-Ca 患者、IPF 患者、单纯肺癌患者的临床表现、诊断、治疗及预后进行比较，以了解 IPF 与肺癌之间的发病关系。

### 资料和方法

**1 资料** 2003 年 1 月 - 2013 年 12 月在本院住院并确诊的 21 例 IPF-Ca 患者、21 例单纯肺癌患者、21 例 IPF 患者。IPF 诊断均符合 2011 年美国胸科学会 / 欧洲呼吸学会 / 日本呼吸学会 / 拉丁美洲胸科协会联合发表的 IPF 诊疗循证指南，肺癌诊断均由病理学证实且 TNM 分期符合 2009 年国际肺癌研究学会公布的 TNM 分期标准，所有患者排除自身免疫性疾病、药物等已知原因导致的肺间质纤维化或其他系统肿瘤<sup>[1,4]</sup>。

**2 方法** 回顾性分析 63 例年龄、性别、临床表现、治疗情况及生存时间等随访资料。

**3 统计学方法** 全部数据应用 SPSS17.0 统计软件，计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示，符合正态分布的数据采用 *t* 检验，不符合正态分布的数据采用秩和检验；计数资料采用  $\chi^2$  检验；生存期计算采用 Kaplan-Meier 法并进行 Log-rank 检验；多因素分析采取非条件 Logistic 回归分析并计算 OR 值和 95% 可信区间；*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

### 结果

**1 3 组一般情况及生存时间比较** 21 例 IPF-Ca 中，男女比例约为 9.5 : 1，确诊时年龄 (68.8 ± 7.9) 岁，有粉尘接触史者 1 例；21 例 IPF 中，男女比例约为 4.25 : 1，确诊时年龄 (63.0 ± 6.3) 岁，有粉尘接触史者 1 例；21 例单纯肺癌中男女比例约为 9.5 : 1，确诊时年龄 (68.0 ± 8.1) 岁，均无粉尘接触史。3 组中，IPF-Ca 组生存时间最短，其次为单纯肺癌组、IPF 组，中位生存时间分别为 12 个月、17 个月、33 个月 (*P*=0.002)，见表 1，生存率曲线见图 1。

**2 3 组临床表现及肺功能比较** 发病初期 IPF-Ca 组呼吸衰竭发生率 (52.4%) 明显高于 IPF 组的 14.3% (*P* < 0.05)，但与单纯肺癌组 (42.9%) 比较差异无统计学意义 (*P* > 0.05) (表 2)。IPF-Ca 组一氧化碳弥散量 (carbon monoxide diffusion capacity, DLco) 占预计值百分比为 54.9% ± 22%，明显高于 IPF 组的 39% ± 19.1% (*P* < 0.05)。见表 3。

**3 病理分型及临床分期** 鳞癌 10 例 (47.6%)，腺癌 8 例 (38.1%)，小细胞癌 2 例 (9.5%)，大细胞癌 1 例 (4.8%)。IPF-Ca 组和单纯肺癌组临床分期均为 I 期 1 例 (4.8%)，II 期 2 例 (9.5%)，III 期 8 例 (38.1%)，IV 期 10 例 (47.6%)。

**4 IPF-Ca 组临床特征** 11 例 (52.4%) 限制性通气功能障碍，9 例 (42.9%) 弥散功能障碍。IPF-Ca 组 HRCT 检查示，16 例 (76.2%) 双肺底部网格影，20 例 (95.2%) 蜂窝肺。IPF-Ca 组肺癌灶位于纤维灶内外的比较。见表 4。

**5 IPF-Ca 的危险因素** 将 IPF 组和 IPF-Ca 组的高龄、吸烟、男性等指标引入多因素分析，非条件 Logistic 回归分析结果显示高龄 (*OR*=4.06, 95% *CI*: 1.15 ~ 14.41, *P*=0.030 0) 及吸烟 (*OR*=3.86, 95% *CI*: 1.00 ~ 14.89, *P*=0.049 5) 是 IPF 患者发生肺癌的独立危险因素，尚不能认为男性 (*OR*=2.24, 95% *CI*: 0.37 ~ 13.36, *P*=0.659 2) 是 IPF 患者发生肺癌的独立危险因素。

表 1 IPF-Ca、IPF 及单纯肺癌组一般情况及生存时间比较

Tab. 1 General conditions and survival time of patients with IPF-Ca, IPF and lung cancer (n, %)

General conditions	IPF-Ca (n=21)	IPF (n=21)	Ca (n=21)	<i>P</i>
Male	19(82.6)	17(81.0)	19(82.6)	0.564
Age ( $\bar{x}$ , yrs)	68.8 ± 7.9	63.0 ± 6.3	68.0 ± 8.1	0.030
Oldness (≥ 60)	15(71.4)	8(38.1)	13(61.9)	0.079
Smoker	17(81.0)	11(52.4)	16(76.2)	0.096
Survival time (month)	12	33	17	0.002

表 2 IPF-Ca、IPF 及单纯肺癌组临床表现

Tab. 2 Manifestations of patients with IPF-Ca, IPF and lung cancer (n, %)

Manifestations	IPF-Ca (n=21)	IPF (n=21)	Ca (n=21)	<i>P</i>
Respiratory failure	11(52.4)	3(14.3)	9(42.9)	0.028
Cough	18(85.7)	21(100)	19(90.5)	0.218
Expectoration	16(76.2)	20(95.2)	16(76.2)	0.171
Hemoptysis	5(23.8)	1(4.8)	8(38.1)	0.033
Chest distress	9(42.9)	13(61.9)	8(38.1)	0.262
Chest pain	4(19.0)	0(0.0)	4(19.0)	0.101
Fatigue	8(38.1)	2(9.5)	7(60.9)	0.082
Velcro crackles	10(47.6)	17(81)	0(0.0)	0.000
Clubbed fingers	4(19.0)	2(9.5)	0(0.0)	0.109

表 3 IPF-Ca、IPF 及单纯肺癌组肺功能比较

Tab. 3 Pulmonary function in patients with IPF-Ca, IPF and lung cancer

	IPF-Ca	IPF	Ca	<i>P</i>
FEV <sub>1</sub> (% predicted)	79.7 ± 16.5	69.1 ± 20.4	72.1 ± 18.0	0.164
FVC (% predicted)	71.0 ± 12.9	79.8 ± 15.5	79.1 ± 13.2	0.083
DLCO (% predicted)	54.9 ± 22.0	39.0 ± 19.1	52.5 ± 15.9	0.019

FEV<sub>1</sub>: forced expiratory volume in 1 second; FVC: forced vital capacity; DLCO: carbon monoxide diffusion capacity

表 4 IPF-Ca 患者肺癌灶位于纤维灶内外情况

Tab. 4 Comparison-study on the location of lung cancer (n, %)

	Lung cancer (n=21)		P
	Fibrotic area (n=11)	Non fibrotic area (n=10)	
Male	10(47.6)	9(42.9)	1.000
Age ( $\bar{x}$ , yrs)	69.5 ± 6.4	68.0 ± 9.5	0.673
Smoker	8(38.1)	9(42.9)	0.586
Smoking pack-yrs	30.0 ± 23.0	41.0 ± 15.9	0.222
Family tumor history	1(4.8)	0(0.0)	-
Environmental exposures	1(4.8)	0(0.0)	-
Histology			-
Squamous cell	4(19.4)	6(28.6)	0.394
Adenocarcinoma	5(23.8)	3(14.3)	0.659
Small cell	1(4.8)	1(4.8)	-
Large cell	1(4.8)	0(0.0)	-
Stage			-
I	0(0.0)	1(4.8)	-
II	1(4.8)	1(4.8)	-
III	4(19.0)	4(19.0)	-
IV	6(28.6)	4(19.0)	-

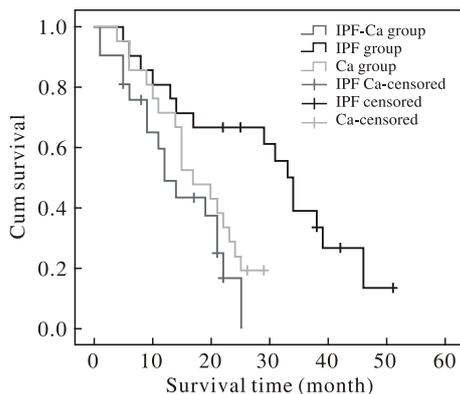


图 1 IPF-Ca 组、单纯肺癌组与 IPF 组的 Kaplan-Meier 生存率曲线  
Fig.1 Kaplan-Meier survival curves of IPF-Ca group, lung cancer group and IPF group

**6 IPF-Ca 组的治疗及预后** 21 例 IPF-Ca 患者, 针对肺癌的治疗中, 化疗 15 例 (71.4%), 放疗 5 例 (23.8%), 化疗联合放疗 3 例 (14.3%), 手术治疗 2 例 (9.5%), 分子靶向治疗 2 例 (9.5%); 针对 IPF 的治疗中, 乙酰半胱氨酸治疗 11 例 (52.4%), 全身或吸入激素治疗 10 例 (47.6%); 对症治疗 20 例 (95.2%)。并发症: 8 例 (38.1%) 发生肺部感染, 2 例 (9.5%) 发生肺不张, 2 例 (9.5%) 胸腔积液。15 例经治疗后好转, 6 例因肺癌死亡。随访至 2014 年 6 月, 1 例病情进展, 10 例因肺癌死亡, 4 例失访。

## 讨论

本研究结果显示, 与 IPF 和单纯肺癌组相比, IPF-Ca 组生存时间较短。目前国内外尚缺乏平行对照以及相关大型流行病学资料。本研究通过平

行对照研究显示, IPF-Ca 组中位生存时间仅为 12 个月, 显著低于单纯 IPF 组的 33 个月和单纯肺癌组的 17 个月。文献报道, IPF-Ca 患者肺癌确诊后的中位生存时间为 19.2 个月, 5 年生存率为 43%, 较单纯 IPF 患者及单纯肺癌患者差<sup>[5-6]</sup>。本研究中 IPF-Ca 组的生存时间较文献报道短, 原因考虑为晚期患者比例高, 47.6% 患者的肺癌临床分期为 IV 期, 38.1% 为 III 期, 失去手术机会, 21 例中仅 9.5% 进行了手术治疗。本研究结果显示, 与 IPF 组和单纯肺癌组比较, IPF-Ca 组生存时间短。主要原因考虑为: 1) IPF-Ca 组年龄较 IPF 组及单纯肺癌组大; 2) IPF-Ca 组长期吸烟率 (81.0%) 均明显高于其他两组, 吸烟可能导致肺损伤严重; 3) 在 IPF 导致的严重纤维化基础上出现肺癌灶后, 可引起肺组织结构遭受双重打击, 增加呼吸衰竭导致的死亡率。本研究也提示, IPF-Ca 组发生呼吸衰竭比例最高, 导致生存期最短。

本研究显示, IPF-Ca 的高危因素是高龄及吸烟, 与单纯型肺癌的危险因素一致。吸烟是众所周知的肺癌危险因素, 对于 IPF-Ca 患者来说, 即使不吸烟, 男性也是较强的独立危险因素<sup>[7]</sup>。但本研究结果不能说明男性为 IPF-Ca 的独立危险因素, 性别差异是否在 IPF-Ca 的发生发展中起重要作用有待进一步研究。

肺癌与特发性肺纤维化的关系尚未明确。本研究的胸部 CT 显示: 52.4% 肺癌灶位于肺纤维灶内, 高于位于肺纤维灶外的 47.6%, 提示 IPF 与肺癌的发生发展可能存在某种特殊联系。由于纤维灶可反复发生感染并导致实变灶形成, 且中晚期出现的纤维瘢痕、阻塞性肺部炎症等可掩盖肺癌灶, 易造成肺癌的漏诊和误诊<sup>[8-9]</sup>。因此建议在确诊 IPF 后, 应定期做胸部 HRCT 等影像学检查及肿瘤标记物检查, 以便早期发现 IPF-Ca。

本研究 IPF-Ca 组中, 肺癌的病理类型以鳞癌 (47.6%) 多见、其次为腺癌 (38.1%)、小细胞癌、大细胞癌, 与文献报道相似<sup>[5,7]</sup>。鳞癌多见的原因, 考虑与 IPF-Ca 好发于老年、男性吸烟者有关。IPF-Ca 的发病机制尚未明确, 可能与下面因素有关: 1) 基因学说: 抑癌基因 p53 突变及突变 P53 蛋白累积、抑癌基因脆性组胺酸三联体杂合子缺失、K-ras 基因 12 密码子变异、微卫星不稳定性及异质性丢失等导致 IPF-Ca; 2) 炎症学说: IPF 本身的弥漫性肺部炎症、肺泡上皮细胞损伤及异常增殖的修复过程增加了发生肺癌的概率; 3) 肺纤维化致癌学说: 弥漫性肺间质纤维化形成

的瘢痕致淋巴管阻塞,使局部潜在的致癌物质增多,因此肺癌灶可发生在严重的纤维化区域内;4)吸烟致癌说:吸烟为IPF-Ca及单纯肺癌的共同高危因素,目前已明确吸烟烟雾中的尼古丁、苯并芘、亚硝胺等多种化学物质显著增加肺癌的发生风险;5)职业致癌因素:可能存在的长期职业暴露如石棉、砷、煤焦油、电离辐射等,即可导致肺间质纤维化亦可致癌,可使肺癌发生风险增加3~30倍<sup>[10-15]</sup>。

目前IPF尚无有效的特异性治疗,当IPF-Ca时往往治疗更加棘手。本研究中,71.4%患者接受了化疗。然而,IPF-Ca化疗时应避免使用可能导致肺纤维化加重的药物,如丝裂霉素、博莱霉素、环磷酰胺、吉非替尼、厄洛替尼等。放疗本身可导致肺间质纤维化,加重IPF-Ca患者病情,因而需慎重。IPF-Ca患者选择手术治疗前,应充分考虑患者的肺功能状态,否则更容易发生呼吸衰竭甚至死亡<sup>[16-17]</sup>。早期患者若肺功能及身体状况容许,宜采取手术治疗,晚期患者治疗目标为改善患者的生存质量和尽可能延长寿命,主要选择最佳对症治疗<sup>[18]</sup>。

#### 参考文献

- 1 Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183 (6): 788-824.
- 2 Fernández Pérez ER, Daniels CE, Schroeder DR, et al. Incidence, prevalence, and clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis: a population-based study [J]. *Chest*, 2010, 137 (1): 129-137.
- 3 Goto T, Maeshima A, Oyama Y, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis as a prognostic factor in non-small cell lung cancer [J]. *Int J Clin Oncol*, 2014, 19 (2): 266-273.
- 4 Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The new lung cancer staging system [J]. *Chest*, 2009, 136 (1): 260-271.
- 5 Kawasaki H, Nagai K, Yoshida J, et al. Postoperative morbidity, mortality, and survival in lung cancer associated with idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *J Surg Oncol*, 2002, 81 (1): 33-37.
- 6 Aubry MC, Myers JL, Douglas WW, et al. Primary pulmonary carcinoma in patients with idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Mayo Clin Proc*, 2002, 77 (8): 763-770.
- 7 Park J, Kim DS, Shim TS, et al. Lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Eur Respir J*, 2001, 17 (6): 1216-1219.
- 8 Jeon TY, Lee KS, Yi CA, et al. Incremental value of PET/CT Over CT for mediastinal nodal staging of non-small cell lung cancer: Comparison between patients with and without idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2010, 195 (2): 370-376.
- 9 易祥华. 特发性间质性肺炎合并肺癌的研究进展 [J]. *同济大学学报:医学版*, 2009, 30 (6): 1-4.
- 10 Yoshimura A, Kudoh S. Idiopathic pulmonary fibrosis and lung cancer [J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2003, 30 (2): 215-222.
- 11 Uematsu K, Yoshimura A, Gemma A, et al. Aberrations in the fragile histidine triad (FHIT) gene in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Cancer Res*, 2001, 61 (23): 8527-8533.
- 12 Takahashi T, Munakata M, Ohtsuka Y, et al. Expression and alteration of ras and p53 proteins in patients with lung carcinoma accompanied by idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Cancer*, 2002, 95 (3): 624-633.
- 13 Antoniou KM, Samara KD, Lasithiotaki I, et al. Differential telomerase expression in idiopathic pulmonary fibrosis and non-small cell lung cancer [J]. *Oncol Rep*, 2013, 30 (6): 2617-2624.
- 14 Vancheri C. Common pathways in idiopathic pulmonary fibrosis and cancer [J]. *Eur Respir Rev*, 2013, 22 (129): 265-272.
- 15 Samet JM. Does idiopathic pulmonary fibrosis increase lung cancer risk? [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 161 (1): 1-2.
- 16 Behr J. The diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2013, 110 (51/52): 875.
- 17 Watanabe A, Miyajima M, Mishina T, et al. Surgical treatment for primary lung cancer combined with idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 2013, 61 (5): 254-261.
- 18 Kawasaki H, Nagai K, Yokose T, et al. Clinicopathological characteristics of surgically resected lung cancer associated with idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *J Surg Oncol*, 2001, 76 (1): 53-57.